

令和 2 年 5 月 20 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09688

研究課題名(和文)細胞内低酸素センサーを標的とする慢性腎臓病の治療介入

研究課題名(英文)Therapeutic intervention of CKD targeting cellular oxygen sensors

研究代表者

田中 哲洋(Tanaka, Tetsuhiro)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：90508079

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題において、細胞内低酸素センサーであるプロリン水酸化酵素(PHD)の阻害が慢性腎臓病の病態進展に及ぼす影響を検討した。2型糖尿病モデルマウスおよび肥満関連腎障害モデルマウスにおいて、PHDの阻害はアルブミン尿を減少させ、腎障害の軽減をもたらすことが明らかになった。組織学的には糸球体への炎症細胞浸潤が抑制され、遺伝子発現の網羅的解析によって糸球体硬化に関わる経路が抑制されていた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性腎臓病(CKD)を有する人口は1000万人を超えるが、治療介入の手段は限られている。近年、低酸素生物学の進歩により、新規腎性貧血治療薬としてプロリン水酸化酵素阻害薬(PHD阻害薬)が開発され、臨床応用が開始された。本薬剤は細胞内の低酸素センサーを阻害し、低酸素応答を強化することから低酸素障害を共通背景に有する慢性腎臓病に対して保護的に作用する可能性が考えられ、本研究では同仮説を検証した。PHD阻害によって糸球体硬化とアルブミン尿の改善が認められ、CKDの進行を抑制できる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the impact of prolyl hydroxylase (PHD) inhibition in CKD progression. In BTBR/obob type 2 diabetes mice and obese mice fed with high fat diet, inhibition of PHD using PHD inhibitors significantly reduced albuminuria, which was associated with reduced glomerular infiltration of macrophages and amelioration in glomerulosclerosis. Inhibition of the cellular oxygen sensor, PHD, may be a novel therapeutic target in glomerular injury associated with type 2 diabetes and obesity.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：低酸素 プロリン水酸化酵素 慢性腎臓病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦における CKD 患者は増加し続けている。CKD は末期腎不全ならびに心臓血管疾患の高リスクを伴うことから、その有効な治療法の確立は国民生活の向上に大きく貢献すると考えられる。CKD の成因は多岐にわたるが、病態が進展する過程では共通の増悪因子が存在し、尿細管間質の慢性低酸素状態はそのような病態増悪因子として重要である (Nangaku M. J Am Soc Nephrol 2006 ;Tanaka T. Nat Rev Nephrol 2013)。低酸素刺激は尿細管上皮細胞の生死を直接的に決定する他、障害後の再分化不全を介して恒常性の破綻を引き起こす(例：上皮・間葉形質転換 (EMT))。また、周囲に炎症や酸化ストレスを引き起こして繊維芽細胞の活性化や細胞外基質タンパクの産生を誘導し、末期腎不全の最終病理像である腎線維化を進行させる。

CKD が進行し、低酸素に陥った腎実質細胞では、低酸素誘導因子 HIF(鎖・鎖より構成)による環境応答が行われている。近年の研究により、HIF の発現はプロリン水酸化酵素 (PHD:PHD1, 2, 3)によって規定されることが明らかになった。PHD は HIF 鎖の水酸化反応を司る酵素で、生体内の低酸素センサーとして機能する。

PHD を阻害することにより、HIF の活性化が生じる。同手法により、代表的な HIF の標的遺伝子であるエリスロポエチンの産生が増加し、赤血球造血が亢進することから、PHD 阻害薬が次世代赤血球造血刺激因子製剤 (ESA)として注目されている。現在、保存期および末期腎不全患者の腎性貧血を対象に、国内外で第 II 相・第 III 相試験が進行中である。その一方で、HIF の活性化が低酸素を伴う CKD の病態進展に及ぼす影響は明らかでない。

2. 研究の目的

本研究では PHD 阻害による HIF の活性化が CKD の病態に及ぼす影響を検討した。モデルとして、1. 2 型糖尿病モデル、2. 肥満関連腎障害モデル、を解析対象とした。

3. 研究の方法

(1) PHD 阻害薬が 2 型糖尿病マウスの糸球体構造・機能に与える変化、および尿細管間質障害への影響

4 週齢オス BTBR/obob マウスおよび対照群を、PHD 阻害薬(混餌投与：日本たばこ産業株式会社より提供)投与群と vehicle 投与群とに分け、4 週間毎に体重、血圧、血糖、HbA1c、血漿エリスロポエチン (EPO) 値、ヘマトクリットの測定を行った。また、代表的な HIF 標的遺伝子として vascular endothelial growth factor (VEGF) の血漿濃度測定 (ELISA 法) および腎臓での EPO, VEGF mRNA 定量 (real-time PCR 法) を行った。これらのマウスに対してアルブミン尿を測定 (ELISA 法) した。

次に、腎アウトカムとして、20-24 週齢で腎臓の採材を行い、次の各項目に対する評価を行った。

A. 糸球体濾過率 (GFR) 測定による糸球体機能評価、糸球体肥大に関する形態学的評価。

GFR は FITC-sinistrin クリアランス測定によって計算した。糸球体肥大を組織学的に定量し、F4/80 染色、8-OHdG 染色によって糸球体内の炎症・酸化ストレスを評価した。さらに IV 型コラーゲン染色によって細胞外基質の蓄積を、WT-1 染色によって podocyte density を評価し、電子顕微鏡観察により、糸球体基底膜および podocyte の障害を検討した。

B. 尿細管間質障害の組織学的評価。

アルブミン尿の有意な低下により、尿細管間質障害の軽減が予想される。よって、sirius-red 染色(線維化)、CD34 染色(尿細管周囲毛細血管網)、SMA 染色(活性化線維芽細胞)、および F4/80 染色(炎症性マクロファージ)を組み合わせることにより、PHD 阻害薬が尿細管間質障害に与える影響を総合的に検討した。さらに、炎症性サイトカインや細胞外基質の定量評価を、real-time PCR 法および Western blot 法によって評価した。また、最適タイムポイントの検討として、DM 腎症発症後(12 週以降)に PHD 阻害薬を投与した場合の抗アルブミン尿効果も検討した。

(2) 非糖尿病性腎症モデルへの外挿可能性

上項に倣い、知見の外挿性を肥満関連腎障害モデルにて検討した。また、本モデルにおいては、脂質代謝 白色脂肪組織、総コレステロール、血漿アディポネクチンの定量も併せて行い、PHD 阻害薬がこれらの脂質代謝パラメータに及ぼす影響を総合的に評価した。

4. 研究成果

4 - 1. PHD 阻害薬が 2 型糖尿病 BTBR/obob マウスの脂質代謝および腎病変に与える影響

生後 4 週齢より実薬投与を開始した介入群において、総コレステロールや中性脂肪などの血清脂質パラメータは顕著に低下し、血清アディポネクチン値は上昇していた。また、白色脂肪組織において炎症性マクロファージの浸潤が顕著に抑制されていた。

腎病変の評価としてアルブミン尿を測定したところ、介入群においてアルブミン尿が有意に抑制されていた。組織学的検討を行ったところ、実薬介入群において糸球体の IV 型コラーゲン染色や F4/80 陽性細胞数の減少が認められ、糸球体硬化の抑制や抗炎症作用が推定された。電子顕微鏡観察では、実薬群にて糸球体上皮細胞、内皮細胞の障害が著明に軽減していた。一方、sirius-red 染色による線維化の評価や CD34 免疫染色による尿細管周囲毛細血管網の評価によって尿細管間質障害の検討を行ったところ、実薬群と vehicle 群の間で染色像に優位な差がみられなかった。よって、本モデルでは HIF の持続活性化が尿細管間質障害に与える影響は中立的で

あると考えられた。

次に、HIFの活性化が糸球体保護効果をもたらす最適タイムポイントの検討を行った。自然経過としてアルブミン尿が顕著となる12週齢以降にPHD阻害薬の薬理的介入を行ったところ、アルブミン尿の減少効果に有意差は認められなくなった。よって、腎症が顕在化するより早期の段階からの治療介入がアルブミン尿抑制に重要であると考えられた。

4-2. 非糖尿病性腎症モデルへの外挿可能性

DM腎症モデルにおいて観察された腎症の病態進行抑制効果が、他の代謝性疾患にも外挿できる可能性を検討するため、肥満関連腎症モデルを対象として解析を行った。C57BL/6Jマウスに高脂肪食を20週間投与して疾患モデルを作製し、PHD阻害薬によるアルブミン尿抑制効果を検討したところ、実薬投与群において白色脂肪組織への炎症細胞浸潤が有意に抑制され、脂肪肝が顕著に軽減していた。腎臓においても実薬投与によってアルブミン尿が有意に減少し、F4/80陽性マクロファージの浸潤やメサンギウム領域の拡大が顕著に抑制されていた。また、実薬投与によって顕著に上昇していた白色脂肪組織アディポネクチンmRNAは、アルブミン尿と逆相関することが明らかになった。一連の研究成果により、PHD阻害薬による薬理的なHIF安定化は、腎症をはじめとする肥満関連臓器障害に対する治療介入として有益である可能性が示唆された。

4-3. アルブミン尿の減少をもたらす責任因子・分子機構の同定

2型糖尿病BTBR/obobマウスより糸球体を単離してmRNAを抽出し、マイクロアレイによって網羅的遺伝子発現解析を行ったところ、健常マウスと比較して2型糖尿病で発現が最も顕著に上昇し、HIF活性化によって最も強く打ち消された遺伝子の一つに、マクロファージ走化因子であるMCP-1が同定された。免疫組織化学的検討によって糸球体に浸潤するマクロファージが有意に抑制されていたことから、MCP-1の発現変動が病態修飾に寄与した可能性を考え、HIFによるMCP-1抑制機構の検討を加えた。培養メサンギウム細胞に対してパルミチン酸を負荷するとMCP-1の発現が誘導されるが、PHD阻害薬は本作用を抑制した。また、本影響はHIF-1に対するsiRNAノックダウンによって打ち消されたことから、HIF-1を介する作用と考えられた。さらには、PHD阻害薬をマウス個体に投与するとアディポネクチンの産生が高まったことから、アディポネクチンがメサンギウムに与える影響も検討した。アディポネクチン受容体作動薬であるAdipoRonは用量依存性にAMPキナーゼを活性化し、パルミチン酸負荷によって誘導されるMCP-1発現誘導に拮抗した。一連の研究成果により、PHD阻害薬による薬理的なHIFの活性化は、糸球体局所への直接作用やアディポネクチンを介する間接作用など、多面的な作用により炎症を抑制し、アルブミン尿減少に寄与したのと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計38件（うち査読付論文 38件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yoshida Y, Kashiwabara K, Hirakawa Y, Tanaka T, Noso S, Ikegami H, Ohsugi M, Ueki K, Mita T, Watada H, Koya D, Mise K, Wada J, Shimizu M, Wada T, Ito Y, Narita I, Kashihara N, Nangaku M, Matsuyama Y.	4. 巻 8
2. 論文標題 Conditions, pathogenesis, and progression of diabetic kidney disease and early decliner in Japan.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMJ Open Diabetes Res Care.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/bmjdr-2019-000902.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hasegawa S, Tanaka T, Saito T, Fukui K, Wakashima T, Susaki EA, Ueda HR, Nangaku M.	4. 巻 -
2. 論文標題 The oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor enarodustat counteracts alterations in renal energy metabolism in the early stages of diabetic kidney disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney Int.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.kint.2019.12.007.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Ito M, Tanaka T, Ishii T, Wakashima T, Fukui K, Nangaku M.	4. 巻 97
2. 論文標題 Prolyl hydroxylase inhibition protects the kidneys from ischemia via upregulation of glycogen storage.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney Int.	6. 最初と最後の頁 687-701
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.kint.2019.10.020.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kurata Y, Tanaka T, Nangaku M.	4. 巻 Supp18
2. 論文標題 Prolyl hydroxylase domain inhibitors: a new era in the management of renal anemia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Transl Med.	6. 最初と最後の頁 S334
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21037/atm.2019.09.118.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugahara M, Tanaka S, Tanaka T, Saito H, Ishimoto Y, Wakashima T, Ueda M, Fukui K, Shimizu A, Inagi R, Yamauchi T, Kadowaki T, Nangaku M.	4. 巻 31
2. 論文標題 Prolyl Hydroxylase Domain Inhibitor Protects against Metabolic Disorders and Associated Kidney Disease in Obese Type 2 Diabetic Mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Am Soc Nephrol.	6. 最初と最後の頁 560-577
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2019060582.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugahara M, Tanaka T, Nangaku M.	4. 巻 97
2. 論文標題 Modulating the immune system to delay the clinical onset of type 1 diabetes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney Int.	6. 最初と最後の頁 248-250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2019.10.010.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uchida L, Tanaka T, Saito H, Sugahara M, Wakashima T, Fukui K, Nangaku M.	4. 巻 318
2. 論文標題 Effects of a prolyl hydroxylase inhibitor on kidney and cardiovascular complications in a rat model of chronic kidney disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Am J Physiol Renal Physiol.	6. 最初と最後の頁 F388-F401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajprenal.00419.2019.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maekawa H, Inoue T, Ouchi H, Jao TM, Inoue R, Nishi H, Fujii R, Ishidate F, Tanaka T, Tanaka Y, Hirokawa N, Nangaku M, Inagi R.	4. 巻 29
2. 論文標題 Mitochondrial Damage Causes Inflammation via cGAS-STING Signaling in Acute Kidney Injury.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 1261-1273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.09.050.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wakashima T, Tanaka T, Fukui K, Komoda Y, Shinozaki Y, Kobayashi H, Matsuo A, Nangaku M.	4. 巻 318
2. 論文標題 JTZ-951, an HIF prolyl hydroxylase inhibitor, suppresses renal interstitial fibroblast transformation and expression of fibrosis-related factors.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Am J Physiol Renal Physiol.	6. 最初と最後の頁 F14-F24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajprenal.00323.2019.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito M, Tanaka T, Nangaku M.	4. 巻 29
2. 論文標題 Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 as a treatment target of kidney diseases.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Curr Opin Nephrol Hypertens.	6. 最初と最後の頁 128-135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MNH.0000000000000556.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukui K, Shinozaki Y, Kobayashi H, Deai K, Yoshiuchi H, Matsui T, Matsuo A, Matsushita M, Tanaka T, Nangaku M. JTZ-951 (enarodustat), a hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, stabilizes HIF- protein and induces erythropoiesis without effects on the function of vascular endothelial growth factor.	4. 巻 859
2. 論文標題 JTZ-951 (enarodustat), a hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, stabilizes HIF- protein and induces erythropoiesis without effects on the function of vascular endothelial growth factor.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 172532
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2019.172532.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakashita M, Tanaka T, Nangaku M.	4. 巻 198
2. 論文標題 Hypoxia-Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase Domain Inhibitors to Treat Anemia in Chronic Kidney Disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Contrib Nephrol.	6. 最初と最後の頁 112-123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000496531.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hasegawa S, Susaki EA, Tanaka T, Komaba H, Wada T, Fukagawa M, Ueda HR, Nangaku M.	4. 巻 96
2. 論文標題 Comprehensive three-dimensional analysis (CUBIC-kidney) visualizes abnormal renal sympathetic nerves after ischemia/reperfusion injury.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney Int.	6. 最初と最後の頁 129-138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2019.02.011.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Saito H, Tanaka T, Sugahara M, Tanaka S, Fukui K, Wakashima T, Nangaku M.	4. 巻 99
2. 論文標題 Inhibition of prolyl hydroxylase domain (PHD) by JTZ-951 reduces obesity-related diseases in the liver, white adipose tissue, and kidney in mice with a high-fat diet.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lab Invest.	6. 最初と最後の頁 1217-1232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-019-0239-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hasegawa Sho, Tanaka Tetsuhiro, Nangaku Masaomi	4. 巻 8
2. 論文標題 Recent advances in renal regeneration	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 F1000Research	6. 最初と最後の頁 216-216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12688/f1000research.17127.1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inoue Reiko, Nishi Hiroshi, Tanaka Tetsuhiro, Nangaku Masaomi	4. 巻 23
2. 論文標題 Regional variance in patterns of prescriptions for chronic kidney disease in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 859-864
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-019-01720-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Tetsuhiro, Nangaku Masaomi	4. 巻 95
2. 論文標題 Regulatory roles of hypoxia-inducible, noncoding RNAs on mitochondrial dynamics during AKI	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 252-253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2018.12.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Jao Tzu-Ming, Nangaku Masaomi, Wu Chia-Hsien, Sugahara Mai, Saito Hisako, Maekawa Hiroshi, Ishimoto Yu, Aoe Mari, Inoue Tsuyoshi, Tanaka Tetsuhiro, Staelis Bart, Mori Kazutoshi, Inagi Reiko	4. 巻 95
2. 論文標題 ATF6 downregulation of PPAR promotes lipotoxicity-induced tubulointerstitial fibrosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 577-589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2018.09.023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Japanese Society of Nephrology	4. 巻 23
2. 論文標題 Essential points from Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease 2018	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 1~15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-018-1648-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Tetsuhiro, Nangaku Masaomi, Imai Enyu, Tsubakihara Yoshiharu, Kamai Masatoshi, Wada Michihito, Asada Shinji, Akizawa Tadao	4. 巻 23
2. 論文標題 Safety and effectiveness of long-term use of darbepoetin alfa in non-dialysis patients with chronic kidney disease: a post-marketing surveillance study in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 231-243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-018-1632-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hasegawa Sho, Tanaka Tetsuhiro, Nangaku Masaomi	4. 巻 27
2. 論文標題 Hypoxia-inducible factor stabilizers for treating anemia of chronic kidney disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Current Opinion in Nephrology and Hypertension	6. 最初と最後の頁 331-338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MNH.0000000000000431	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishimoto Yu, Tanaka Tetsuhiro, Yoshida Yoko, Inagi Reiko	4. 巻 45
2. 論文標題 Physiological and pathophysiological role of reactive oxygen species and reactive nitrogen species in the kidney	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology	6. 最初と最後の頁 1097-1105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1440-1681.13018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Shinji, Sugiura Yuki, Saito Hisako, Sugahara Mai, Higashijima Yoshiki, Yamaguchi Junna, Inagi Reiko, Suematsu Makoto, Nangaku Masaomi, Tanaka Tetsuhiro	4. 巻 94
2. 論文標題 Sodium glucose cotransporter 2 inhibition normalizes glucose metabolism and suppresses oxidative stress in the kidneys of diabetic mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 912-925
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2018.04.025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanda Eiichiro, Research Working Group for Establishing Guidelines for Clinical Evaluation of Chronic Kidney Disease, Kashiwara Naoki, Matsushita Kunihiro, Usui Tomoko, Okada Hirokazu, Iseki Kunitoshi, Mikami Kenichi, Tanaka Tetsuhiro, Wada Takashi, Watada Hirotaka, Ueki Kohjiro, Nangaku Masaomi	4. 巻 22
2. 論文標題 Guidelines for clinical evaluation of chronic kidney disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 1446-1475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-018-1615-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Anusornvongchai Thitinun, Nangaku Masaomi, Jao Tzu-Ming, Wu Chia-Hsien, Ishimoto Yu, Maekawa Hiroshi, Tanaka Tetsuhiro, Shimizu Akira, Yamamoto Masayuki, Suzuki Norio, Sassa Ryoji, Inagi Reiko	4. 巻 94
2. 論文標題 Palmitate deranges erythropoietin production via transcription factor ATF4 activation of unfolded protein response	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 536-550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2018.03.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Saito Hisako, Tanaka Tetsuhiro, Tanaka Shinji, Higashijima Yoshiki, Yamaguchi Junna, Sugahara Mai, Ito Marie, Uchida Lisa, Hasegawa Sho, Wakashima Takeshi, Fukui Kenji, Nangaku Masaomi	4. 巻 6
2. 論文標題 Persistent expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and M2 macrophage markers and chronic fibrosis after acute kidney injury	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e13707-e13707
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.13707	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Tetsuhiro, Eckardt Kai-Uwe	4. 巻 38
2. 論文標題 HIF Activation Against CVD in CKD: Novel Treatment Opportunities	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Seminars in Nephrology	6. 最初と最後の頁 267-276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.semnephrol.2018.02.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirakawa Yosuke, Mizukami Kiichi, Yoshihara Toshitada, Takahashi Ippei, Khulan Purevsuren, Honda Tomoko, Mimura Imari, Tanaka Tetsuhiro, Tobita Seiji, Nangaku Masaomi	4. 巻 93
2. 論文標題 Intravital phosphorescence lifetime imaging of the renal cortex accurately measures renal hypoxia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 1483-1489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2018.01.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito Marie, Tanaka Tetsuhiro	4. 巻 57
2. 論文標題 The Anticipated Renoprotective Effects of Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2105-2114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.9842-17	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirakawa Y, Mizukami K, Yoshihara T, Takahashi I, Khulan P, Honda T, Mimura I, Tanaka T, Tobita S, Nangaku M.	4. 巻 93
2. 論文標題 Intravital phosphorescence lifetime imaging of the renal cortex accurately measures renal hypoxia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Kidney Int.	6. 最初と最後の頁 1483-1489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2018.01.015.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mimura I, Hirakawa Y, Kanki Y, Nakaki R, Suzuki Y, Tanaka T, Aburatani H, Nangaku M.	4. 巻 28
2. 論文標題 Genome-wide analysis revealed that DZNep reduces tubulointerstitial fibrosis via down-regulation of pro-fibrotic genes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 3779
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-22180-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito M, Tanaka T.	4. 巻 57
2. 論文標題 The Anticipated Renoprotective Effects of Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 2105-2114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.9842-17.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka T.	4. 巻 92
2. 論文標題 PHD in the FOXD1 lineage cells links hypoxia to inappropriate nephrogenesis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Kidney Int.	6. 最初と最後の頁 1314-1316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2017.08.022.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamaguchi J, Tanaka T, Saito H, Nomura S, Aburatani H, Waki H, Kadowaki T, Nangaku M.	4. 巻 26
2. 論文標題 Echinomycin inhibits adipogenesis in 3T3-L1 cells in a HIF-independent manner.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 6516
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-06761-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugahara M, Tanaka T, Nangaku M.	4. 巻 92
2. 論文標題 Prolyl hydroxylase domain inhibitors as a novel therapeutic approach against anemia in chronic kidney disease.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Kidney Int.	6. 最初と最後の頁 306-312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2017.02.035.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nangaku M, Hirakawa Y, Mimura I, Inagi R, Tanaka T.	4. 巻 137
2. 論文標題 Epigenetic Changes in the Acute Kidney Injury-to-Chronic Kidney Disease Transition.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nephron.	6. 最初と最後の頁 256-259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000476078.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Levin A, Tonelli M, Bonventre J, Coresh J, Donner JA, Fogo AB, Fox CS, Gansevoort RT, Heerspink HJL, Jardine M, Kasiske B, Kötgen A, Kretzler M, Levey AS, Luyckx VA, Mehta R, Moe O, Obrador G, Pannu N, Parikh CR, Perkovic V, Pollock C, Stenvinkel P, Tuttle KR, Wheeler DC, Eckardt KU et al.	4. 巻 390
2. 論文標題 Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Lancet.	6. 最初と最後の頁 1888-1917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S0140-6736(17)30788-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mimura I, Hirakawa Y, Kanki Y, Kushida N, Nakaki R, Suzuki Y, Tanaka T, Aburatani H, Nangaku M.	4. 巻 5
2. 論文標題 Novel lnc RNA regulated by HIF-1 inhibits apoptotic cell death in the renal tubular epithelial cells under hypoxia.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Physiol Rep.	6. 最初と最後の頁 e13203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.13203.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計21件（うち招待講演 14件 / うち国際学会 8件）

1. 発表者名 田中哲洋
2. 発表標題 PHD阻害薬の臨床試験
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中哲洋
2. 発表標題 臓器透明化と酸素モニタリングを糸口とする虚血性腎障害の病態解明
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中哲洋、南学正臣
2. 発表標題 CKDと酸素代謝異常
3. 学会等名 第92回日本生化学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中哲洋
2. 発表標題 HIF-PHD阻害薬
3. 学会等名 第64回日本透析医学会学術集会・総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中哲洋
2. 発表標題 エリスロポエチン産生誘導と腎性貧血治療の新展開
3. 学会等名 脳心血管抗加齢研究会2019（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tetsuhiro Tanaka
2. 発表標題 HIF STABILIZERS FOR THE TREATMENT OF RENAL ANEMIA
3. 学会等名 World Congress of Nephrology 2019（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tetsuhiro Tanaka
2. 発表標題 Treating Dyslipidemias & Hyperuricemia in kidney disease
3. 学会等名 PAKISTAN SOCIETY OF NEPHROLOGY CONFERENCE 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Lisa Uchida, Tetsuhiro Tanaka, Hisako Saito, Kenji Fukui, Takeshi Wakashima, Masaomi Nanagaku
2. 発表標題 Inhibition of prolyl hydroxylase domain might suppress macrophage infiltration and cardiac fibrosis in the chronic kidney disease rat model with cardiomyopathy
3. 学会等名 ERA-EDTA meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yosuke Hirakawa, Kiichi Mizukami, Toshitada Yoshihara, Tomoko Honda, Imari Mimura, Tetsuhiro Tanaka, Seiji Tobita, Masaomi Nangaku.
2. 発表標題 DETERMINATION OF OXYGEN TENSION IN TUBULAR EPITHELIAL CELLS USING PHOSPHORESCENCE LIFETIME IMAGING MICROSCOPY.
3. 学会等名 ERA-EDTA meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Marie Ito, Tetsuhiro Tanaka, Masaomi Nangaku
2. 発表標題 PHD inhibition reduces reactive oxidative stress in in vitro ischemia model
3. 学会等名 ASN Kidney Week 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Lisa Uchida, Tetsuhiro Tanaka, Hisako Saito, Mai Sugahara, Kenji Fukui, Takeshi Wakashima, Masaomi Nangaku
2. 発表標題 Multiple, Systemic Effects of PHD Inhibitors Signify an Anti-Fibrotic and Anti-Inflammatory Impact on Cardiovascular Complications in the Remnant Kidney
3. 学会等名 ASN Kidney Week 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tetsuhiro Tanaka
2. 発表標題 Epigenetic changes induced by HIF- hypoxic memory -
3. 学会等名 NephrologyMeet2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tetsuhiro Tanaka
2. 発表標題 A role of hypoxia-signaling in diabetic kidney disease
3. 学会等名 NephrologyMeet2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yosuke Hirakawa, Kiichi Mizukami, Tomoko Honda, Toshitada Yoshihara, Imari Mimura, Tetsuhiro Tanaka, Seiji Tobita, Masaomi Nangaku
2. 発表標題 Determination of oxygen tension in normal and fibrotic kidney using phosphorescence lifetime imaging microscope.
3. 学会等名 2018年度日本腎臓学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tetsuhiro Tanaka
2. 発表標題 The effect of HIF stabilizers on anemia, CKD and metabolic disorders
3. 学会等名 2018年度日本腎臓学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tetsuhiro Tanaka
2. 発表標題 Clinical Trials of PHD inhibitors
3. 学会等名 第63回日本透析医学会学術集会・総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tetsuhiro Tanaka
2. 発表標題 Multiple consequences of HIF activation in CKD
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mai Sugahara, Shinji Tanaka, Tetsuhiro Tanaka, Kenji Fukui, Akira Shimizu, Yu Ishimoto, Reiko Inagi, Masaomi Nangaku
2. 発表標題 Gene Expression Profiles of Glomeruli from BTBR ob/obMice Treated with Prolyl Hydroxylase Inhibitor Suggest Involvement of Extracellular Matrix Modulators in Pathogenesis of Diabetic Kidney Disease
3. 学会等名 ASN Kidney Week 2017（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hisako Saito, Tetsuhiro Tanaka, Mai Sugahara, Kenji Fukui, Takeshi Wakashima, Masaomi Nangaku
2. 発表標題 Inhibition of prolyl hydroxylase domain (PHD) reduces glomerular macrophage infiltration and improves albuminuria in mice with high fat diet
3. 学会等名 ASN Kidney Week 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田中哲洋
2. 発表標題 酸素代謝異常からみた糖尿病性腎臓病
3. 学会等名 第54回日本臨床分子医学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田中哲洋
2. 発表標題 低酸素のイメージング
3. 学会等名 2017年度日本腎臓学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Richard J. Johnson, John Feehally, Jurgen Floege, Marcello Tonelli, et al.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 1360
3. 書名 Comprehensive Clinical Nephrology	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	川上 貴久 (Kawakami Takahisa) (10722093)	杏林大学・医学部・学内講師 (32610)	
研究分担者	稲城 玲子 (Inagi Reiko) (50232509)	東京大学・医学部附属病院・特任教授 (12601)	
研究分担者	南学 正臣 (Nangaku Masaomi) (90311620)	東京大学・医学部附属病院・教授 (12601)	